FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

961

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Max AMBERT

né le 11 Octobre 1936 à Issoudun (Indre)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____

A PROPOS DU TRAITEMENT PAR L'INDOMETHACINE DE 21 CAS DE POLYARTHRITE RHUMATOIDE.

Président Monsieur S. de SEZE, Professeur

EDITIONS A G E M P 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Max AMBERT

né le 11 Octobre 1936 à Issoudun (Indre)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____

A PROPOS DU TRAITEMENT PAR L'INDOMETHACINE DE 21 CAS DE POLYARTHRITE RHUMATOIDE.

Président Monsieur S. de SEZE, Professeur

EDITIONS A G E M P 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges **BROUET.**

1er **ASSESSEUR** . . . . . Daniel **BARGETON**

2e **ASSESSEUR** . . . . . Jean **GOSSET**

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique . . SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)
Conseillers administratifs . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . . }
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . } M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère

En témoignage de ma profonde
reconnaissance et de ma filiale affection.

A mon Frère, à ma Soeur

A tous mes Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546018_0025

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur S. de SEZE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Lariboisière

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous le prions de bien vouloir être assuré de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR B. GAUFFROY

Chef de Service au Centre Hospitalier
Régional d'Orléans.

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a apporté une aide inestimable dans sa réalisation.

Nous ne saurions suffisamment l'en remercier.

INTRODUCTION

Malgré les progrès accomplis au cours de ces quinze dernières années dans la thérapeutique des polyarthrites rhumatoïdes, il est couramment constaté qu'un certain nombre de malades atteints de cette affection ne peuvent être valablement soulagés.

Aussi l'introduction d'un nouvel agent thérapeutique original, l'Indométhacine a immédiatement retenu l'attention des rhumatologues. De nombreuses publications, sur lesquelles nous reviendrons, ont fait état d'un pourcentage de succès non négligeable dans les polyarthrites ; mais il est encore trop tôt pour juger définitivement de l'intérêt de cette nouvelle médication.

Pour notre part, nous avons eu l'occasion, dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Régional d'ORLEANS, de suivre un certain nombre de sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde (nous avons rangé sous ce titre toute polyarthrite dont les caractères cliniques et évolutifs répondent aux critères de l'A. R. A., l'absence de mise en évidence du facteur rhumatoïde n'étant pas un critère d'exclusion).

Malgré le nombre restreint d'observations, il a paru digne d'intérêt de les rapporter d'autant que certaines avaient un recul de plusieurs mois. Il entre dans notre intention de vous présenter un résumé de ces 21 observations* en notant éventuellement les points particuliers qui apparaîtraient à leur propos. Nous envisagerons ensuite des considérations d'ensemble sur nos observations en essayant d'analyser les résultats thérapeutiques obtenus et de les confronter aux travaux antérieurement publiés.

---

* Certaines de ces observations faisaient partie d'une communication à la Société de Médecine du Loiret le 17 Décembre 1965.

Les Laboratoires MERCK SHARP AND DOHME ont mis à la disposition du service l'INDOMETHACINE sous forme de capsules à 25 mg et de suppositoires à 100 mg dès Octobre 1964.

En tenant compte des indications données par les premières publications, la posologie moyenne adoptée, sauf cas particuliers, était de 200 mg par jour répartis en un suppositoire à 100 mg le soir et quatre capsules à 25 mg dans la journée. Ce schéma d'attaque thérapeutique était éventuellement modifié par les résultats thérapeutiques ou les signes d'intolérance en rapport soit avec le produit, soit avec la voie d'introduction.

Si les premiers malades traités étaient hospitalisés, l'absence d'accidents sérieux permit bientôt d'étendre la nouvelle thérapeutique à d'autres cas suivis à titre externe.

Plutôt que d'exposer suivant un ordre chronologique les 21 cas qui nous occupent, nous avons choisi, compte tenu de la manière dont se répartissent nos observations et des résultats obtenus, de classer ces polyarthrites en trois catégories :

- 1. Les polyarthrites débutantes dont les premiers signes dataient de quelques mois,

- 2. Les polyarthrites sévères par leur génie évolutif marqué,

- 3. Enfin les polyarthrites moyennes qui ne pouvaient être assimilées aux deux catégories précédentes.

o0o

OBSERVATIONS

POLYARTHRITES DEBUTANTES

OBSERVATION N° 1

Monsieur L..., 56 ans.

Début mai 1965 : douleurs et tuméfaction des deux premières métatarso-phalangiennes des deux pieds.

Le médecin fait pratiquer :

. une uricémie : 0,035 g
. une vitesse de sédimentation : 10 mm - 25 mm
. et quelques jours plus tard, Latex et Waaler Rose : positifs

et met en route un traitement par corticoïdes, 15 mg de prednisone d'abord puis 30 mg.

Les signes inflammatoires diminuent.

Fin juillet 65 : aggravation qui conduit à l'hospitalisation.

10 août 65 : tuméfaction des deux poignets avec limitation de la flexion et de l'extension, enraidissement des coudes.

Traitement : début le 10. 8. 65

. 1 suppositoire soit 100 mg par jour pendant un jour,
. 1 suppositoire + 4 capsules soit 200 mg par jour pendant 8 jours,
. 1 suppositoire + 6 capsules soit 250 mg par jour jusqu'au 8 octobre, date de sortie du service, avec ce même traitement à poursuivre.

La posologie a été augmentée du fait que l'amélioration était incomplète et la tolérance parfaite.

A sa sortie : amélioration clinique très satisfaisante, disparition des douleurs, récupération de la mobilité des articulations antérieurement touchées, sauf pour le coude droit à qui il manque 20° d'extension.

15 novembre 65 : consulte pour reprise des douleurs survenues 24 heures après arrêt thérapeutique accidentel. En reprenant son traitement comme auparavant, tout rentre dans l'ordre en 48 heures.

Par la suite : poursuite du traitement à raison de 250 mg d'Indométhacine par jour.

En janvier et février : quelques infiltrations intra-articulaires de corticoïdes sont nécessaires pour soulager chevilles et genoux.

Fin juin 1966 : l'état s'est aggravé brusquement et des polyarthralgies subfébriles accompagnées d'une vitesse de sédimentation à 110 mm - 128 mm conduisent à l'hospitalisation.

Le 7 juin 66 : la dose d'Indométhacine est portée alors à 300 mg par jour (un suppositoire et 8 capsules), mais les douleurs régressent peu et l'impotence des mains, poignets, coudes et chevilles reste marquée. Aussi est-on conduit à y adjoindre 30 mg de prednisone par jour. La vitesse de sédimentation diminue (51 mm - 98 mm le 5 juillet, 12 mm - 34 mm le 28 juillet 66). L'amélioration clinique se confirme mais les deux mains restent gonflées et peu valides.

Il est alors pratiqué des injections régionales de corticoïdes qui font céder les signes en quinze jours.

A la sortie, le 3 septembre 66 : l'Indométhacine est poursuivi à 300 mg tandis que la dose de prednisone n'est plus que de 10 mg par jour.

°°°°°°°

En résumé : polyarthrite récente ayant résisté aux corticoïdes, excellent résultat sous Indométhacine à dose relativement forte (250 mg). Rechute onze mois plus tard obligeant à une corticothérapie associée à une forte dose d'Indométhacine.

OBSERVATION N° 2.

Monsieur F..., 56 ans.

Depuis un an : douleurs matinales au niveau des poignets et de la racine des doigts, puis discrètement au niveau des chevilles et genoux.

Juillet 65 : aggravation nette - hospitalisation le 2 septembre 65. Se plaint alors de douleurs articulaires vives au niveau des deux poignets qui sont enraidis et tuméfiés. Souffre des deux chevilles surtout au dérouillage matinal.

Vitesse de sédimentation : 38 mm - 73 mm

Latex et Waaler rose positifs.

11 Septembre 65 : début du traitement (vitesse de sédimentation : 79 mm - 111 mm).

. 1 suppositoire soit 100 mg par jour pendant trois jours,
1 suppositoire + 2 capsules soit 150 mg par jour pendant deux jours,
. 1 suppositoire + 4 capsules soit 200 mg par jour pendant deux jours,
. 1 suppositoire + 6 capsules soit 250 mg par jour pendant dix jours.

Ce n'est qu'au sixième jour du traitement, avec une dose quotidienne de 250 mg, qu'on obtient une sédation nette des douleurs et de l'enraidissement des poignets et des chevilles. La pointe des styloïdes cubitales reste très sensible à la pression.

Au 10e jour : mobilité normale de toutes les articulations antérieurement touchées.

Mais 2 jours plus tard : apparition d'une diarrhée qui s'aggrave et d'une rectorragie 48 heures plus tard obligeant à l'arrêt du traitement 14 jours après qu'il ait débuté (vitesse de sédimentation : 90 mm - 119 mm). Il faut noter qu'il s'agissait d'un terrain éthyl (avec perturbations sérieuses des fonctions hépatiques)

que le malade nullement effrayé par cet accident, désirait vivement poursuivre malgré tout son traitement tant le soulagement obtenu était notable.

Des contrôles radiographiques gastro-duodénaux, un lavement baryté et deux rectoscopies ne permettent pas de préciser l'origine du saignement.

Au total : efficacité thérapeutique intéressante mais avec accélération de la vitesse de sédimentation.

Traitement interrompu pour rectorragie.

OBSERVATION N° 3.

Monsieur B..., 55 ans.

Sujet présentant une coxarthrose bilatérale depuis onze ans obligeant à l'utilisation d'une canne depuis quelques mois.

Juin 1965 : apparition des signes d'arthrite au niveau des deux mains et des deux épaules qui lui interdisaient alors tout déplacement en scooter.

9 Septembre 65 : hospitalisation.

. Douleurs vives des deux mains avec tuméfaction des 2e et 3e métacarpo-phalangiennes et des 2e, 3e et 4e interphalangiennes proximales.

. Diminution importante de la force de préhension des deux mains.

. Epaules douloureuses et limitées dans leur abduction (à 70° des deux côtés).

. Vitesse de sédimentation : 47 mm - 83 mm - Latex et Waaler rose positifs.

. Main droite : carpite évoluée.

15 Septembre 65 : début du traitement.

. 1 suppositoire soit 100 mg par jour pendant 1 jour,

. 1 suppositoire + 2 capsules soit 150 mg par jour pendant 1 jour,

. 1 suppositoire + 4 capsules soit 200 mg par jour pendant 2 jours,

. 1 suppositoire + 6 capsules soit 250 mg par jour pendant 10 jours,

. 6 capsules par jour pendant 30 jours.

Sédation des douleurs en 48 heures.

21 Septembre 65 : discrète rechute

28 Septembre 65 : irritation rectale avec diarrhée. Arrêt des suppositoires.

L'effet thérapeutique est remarquable aussi bien sur les arthralgies des membres supérieurs que sur l'amélioration fonctionnelle des coxo-fémorales (en a oublié sa canne).

28 Octobre 65 : sort avec Indométhacine à poursuivre à raison de six capsules par jour.

Vitesse de sédimentation : 37 mm - 67 mm.

Est revu à plusieurs reprises à titre externe avec un traitement d'entretien de 150 mg d'Indométhacine. Sa polyarthrite ne récidive pas et l'amélioration de sa coxarthrose se maintient sans qu'il y ait de signes d'intolérance dus au produits.

OBSERVATION N° 4.

Monsieur S..., 53 ans.

Juin et Juillet 1965 : douleurs matinales des mains, épaules et tibio-tarsiennes sans modification locale.

Début Août : les douleurs s'accentuent et ne sont plus calmées par l'aspirine ; elles le réveillent en fin de nuit et l'obligent à interrompre son travail.

Le 2 Septembre 65 : consulte.

. Limitation importante de l'abduction des bras, se peigne difficilement.

. Gonflement du dos de la main droite en regard des 2e et 3e métacarpo-phalangiennes.

. Vitesse de sédimentation : 20 mm - 44 mm. Latex et Waaler-Rose négatifs.

13 Septembre 65 : début du traitement

. 1 suppositoire + 2 capsules soit 150 mg par jour pendant 7 jours,

. 1 suppositoire + 4 capsules soit 200 mg par jour poursuivis jusqu'en fin janvier.

Disparition rapide des douleurs et de la gêne fonctionnelle des mains et de l'épaule droite.

Mais l'épaule gauche reste limitée (abduction 40°) et dans le courant d'Octobre et Novembre 65 on est contraint de pratiquer intra-articulaires et rééducation. (Vitesse de sédimentation : 7 mm à la 1re heure, 5 mm le 13. 11. 65).

Début Décembre : reprise du travail.

A partir de Février 66 : le malade prend de deux à quatre capsules par jour suivant son état et la poursuite de ce traitement lui permet de mener une activité normale, l'amélioration est telle qu'on peut envisager un arrêt thérapeutique en Mars.

Résultat excellent et qui se maintient malgré un arrêt de l'Indométhacine qui date de 5 mois.

OBSERVATION N° 5

Madame S..., 35 ans.

Début mai 66 : raideur matinale des deux mains, poignets et épaules qui lui interdisent bientôt de se servir de son cyclomoteur dans la matinée (peut l'après-midi).

Consulte le 16 juin 66 :

. Douleurs vives avec gonflement des métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales (ne peut plus porter son alliance).

. Souffre également des genoux et des chevilles sans modification locale.

. La vitesse de sédimentation : 27 mm - 55 mm - Latex et Waaler Rose négatifs.

23 juin 66 : début du traitement

. 2 capsules soit 50 mg par jour pendant 2 jours,

. 3 capsules soit 75 mg par jour pendant 5 jours,

. 2 capsules soit 50 mg par jour 2 mois 1/2.

Résultat spectaculaire sur la douleur, le dérouillage matinal se fait de plus en plus facilement dès le cinquième jour de traitement.

16 Août 66 : vitesse de sédimentation : 12 mm - 31 mm.

2 Septembre 66 : n'a plus aucun signe.

A noter : des vertiges dans les deux premiers jours de traitement qui se sont estompés en une semaine.

Nous avons appris que la malade se sentait suffisamment améliorée pour arrêter son traitement d'elle même le 12 Septembre 66.

OBSERVATION N° 6

Madame L..., 49 ans.

Début en Juin 66 par des douleurs matinales intéressant les deux mains et poignets, imparfaitement soulagées par 2 g d'aspirine.

Au cours du mois de juillet : polyarthrite diffuse intéressant mains, poignets, coudes et chevilles ; elle doit cesser ses activités (a de la peine à marcher, ne peut plus taper à la machine).

Consulte le 18 Août 66 : aux signes du mois de juillet se sont ajoutées des fluxions articulaires nettes au niveau des poignets et des chevilles, la force de préhension des deux mains est pratiquement nulle.

18 Août 66 : début du traitement.

. 3 capsules soit 75 mg par jour pendant 4 jours,

. 4 capsules soit 100 mg par jour ensuite ; toujours en traitement.

25 Août 66 : amélioration remarquable, peut s'habiller (en était incapable depuis trois semaines), le gonflement articulaire a diminué.

8 Septembre 66 : disparition des tuméfactions articulaires, reprise d'une activité normale (préhension main droite : 12 kg). Ne prend plus d'aspirine depuis le 25 août 66.

Vitesse de sédimentation : 10 mm - 28 mm. Latex et Waaler Rose négatifs.

Poursuite de l'Indométhacine à raison de 100 mg.

Au total, polyarthrite débutante probable sur laquelle l'Indométhacine a pour l'instant, un effet spectaculaire tant sur les signes subjectifs qu'objectifs.

POLYARTHRITES SEVERES

OBSERVATION N° 7.

Monsieur I..., 74 ans.

Polyarthrite rhumatoïde ancienne, invalidante, datant de plus de dix ans, traitée de manière discontinue par corticoïdes et antimalariques.

Sérologie positive.

En Août 64 : a été hospitalisé dans un service de médecine pour ce qu'on pensait être un ictère. Les épreuves hépatiques pratiquées alors ne permettent pas d'affirmer qu'il se soit agi d'un ictère - (rétentionnel ou dû à une hépatite).

6 Octobre 64 : entre dans le service au cours d'une poussée polyarticulaire aiguë des mains, genoux et chevilles, avec une vitesse de sédimentation à 96 mm - 125 mm, dans un état général médiocre. Il recevait alors 2 mg de Bétaméthasone.

7 Octobre 64 : début du traitement.

. 2 capsules soit 50 mg par jour pendant 4 jours,

. 4 capsules soit 100 mg par jour pendant 7 jours,

. 6 capsules soit 150 mg par jour pendant 6 jours.

Cependant que la corticothérapie était ramenée à 10 mg de Prédnisolone par jour.

12 Octobre 64 : diminution des fluxions articulaires. Les douleurs ont rétrocédé, mais il persiste une névralgie au bord externe de la jambe droite.

Le lendemain apparaît un hématome au dos de la main droite qui s'étend les deux jours suivants.

Dans la semaine qui suit, l'état articulaire s'améliore nettement et l'on décide même d'entreprendre une rééducation progressive des épaules.

Mais le 23 Octobre 64 : l'état général se dégrade à nouveau, la température s'élève (38°5) sans qu'il soit possible d'en déceler la cause. Par précaution, l'Indométhacine est arrêtée (c'était là un des premiers cas traités).

Vitesse de sédimentation : 114 mm - 137 mm.

Dans les jours qui suivent : algie thoracique très évocatrice d'un angor.

E. C. G. : normal.

Une corticothérapie intense (30 mg de Prednisolone) améliora très progressivement ce malade qui quitta le service le 9 décembre 64 avec un traitement d'entretien de 12, 5 mg de Prednisolone.

Vitesse de sédimentation : 55 mm - 86 mm.

On a appris depuis qu'il était décédé en décembre 1965.

Au total : poussée très aiguë d'une polyarthrite qui pourrait être qualifiée de maligne.

Efficacité modérée de l'Indométhacine, mais survenue d'un accès fébrile qui conduit à l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 8

Madame P..., 52 ans.

Polyarthrite rhumatoïde ancienne.

Début en 1958 par les poignets et les chevilles, puis à partir de 1960 atteinte des épaules, genoux et hanches.

A toujours pris des corticoïdes et ne peut plus s'en passer.

Présente de plus une ostéoporose dorso-lombaire très importante.

Entre le 21 janvier 1965.

Souffre de douleurs articulaires n'épargnant pratiquement aucune articulation, et plus particulièrement des hanches, chevilles et poignets.

Est pratiquement impotente.

A un faciès cushingoïde (était alors à 3 mg de Bétaméthasone).

Vitesse de sédimentation : 46 mm.

16 mars 1965 : début du traitement - vitesse de sédimentation : 74 mm - 120 mm.

. 1 suppositoire + 2 capsules soit 150 mg par jour pendant 70 jours,

. 1 suppositoire + 3 capsules soit 175 mg par jour pendant 20 jours,

. 1 suppositoire + 4 capsules soit 200 mg par jour pendant 8 jours,

. 1 suppositoire + 6 capsules soit 250 mg par jour pendant 42 jours.

Parallèlement, la bétaméthasone est ramenée à 0, 5 mg par jour.

Amélioration notable des phénomènes douloureux mais la raideur articulaire et l'impotence sont plus résistantes, ce qui a conduit à l'augmentation progressive des doses d'Indométhacine et à la nécessité de pratiquer des intra-articulaires de corticoïdes au niveau des hanches (une par semaine). L'évolution de la vitesse de sédimentation a été extrêmement capricieuse 80 mm en mars - 41 mm en avril - 58 en mai - 31 mm en juin - 35 mm en juillet - 71 mm en août.

A noter que l'utilisation de suppositoires Placébo (mai 65) a créé une méfiance vis-à-vis de la drogue active que nous n'arriverons pas à écarter.

On a noté des céphalées matinales d'importance moyenne et des gastralgies qui se sont maintenues à un degré supportable, sans rapport d'intensité avec la dose utilisée.

Le 5 Août 65 : quitte le service, équilibrée avec 150 mg d'Indométhacine et 0, 5 mg de Bétaméthasone (vitesse de sédimentation 71 mm).

Nous apprenons quelques semaines plus tard, que la malade a abandonné son traitement pour reprendre des corticoïdes.

Polyarthrite rhumatoïde invalidante, accompagnée de corticomanie, elle-même responsable d'une ostéoporose sévère. L'indométhacine, moyennement toléré, a amélioré les signes subjectifs et

permis une réduction de la corticothérapie. Malheureusement, ce succès relatif a été sans lendemain, du fait de l'indocilité de cette malade.

OBSERVATION N° 9.

Madame B..., 63 ans.

Polyarthrite rhumatoïde ancienne. Première poussée en 1951.

Octobre 1955 : polyarthrite intéressant les métatarso-phalangiennes, les carpes, les coxo-fémorales, les genoux avec déformation notable des mains et des genoux.

Mise alors à la Prednisolone (20 puis 30 mg).

En 1961 : nouvelle poussée. Essai de traitement par antimalariques.

Juin 1965 : nouvelle flambée de polyarthrite avec maximum d'atteinte aux genoux et aux hanches.

La vitesse de sédimentation passe de 35 mm (le 10 juin 65) à 116 mm (le 23 juin).

Est alors sous Prednisolone 10 mg par jour.

Après une courte accalmie, consulte à nouveau en Août.

9 Août 65 : début du traitement.

. Douleur et fluxion des genoux (surtout le gauche).

. Douleur et limitation importante de la hanche droite (incapable de vaquer à ses occupations ménagères).

. Vitesse de sédimentation récente à 46 mm

. 1 suppositoire soit 100 mg par jour pendant 7 jours,

. puis 6 capsules soit 150 mg par jour pendant 3 mois,

. 9 capsules soit 225 mg par jour pendant 6 mois, 11 jours.

. Arrêt de 3 mois puis

. 1 suppositoire soit 100 mg par jour pendant 1 mois et toujours en cours actuellement.

L'amélioration clinique s'est manifestée nettement après 25 jours de traitement permettant une activité moyenne et un sommeil convenable. Le bien être relatif s'est maintenu tout au long de cette cure, aidée à l'occasion par une injection de corticoïde en intra-articulaire (une par mois en moyenne).

Au cours de ce traitement, il faut noter :

. que la malade ne prenait plus que 5 ou 10 mg au maximum de Prednisone,

. que les suppositoires ont été d'abord rapidement abandonné à cause d'hémorroïdes,

. qu'il s'est produit au début du traitement des céphalées, puis des nausées qui se sont estompés en une dizaine de jours,

. qu'un arrêt thérapeutique par manque de produit (le 22. 1. 66) a provoqué une crise douloureuse polyarticulaire, intolérable que 30 mg de Prednisone n'ont pas fait céder. 7 jours plus tard à la reprise de l'Indométhacine (24 capsules en 48 heures nous a confessé la malade) les douleurs ont cédé et le sommeil est redevenu possible.

. que des gastralgies d'abord discrètes (et non avouées) ont augmenté alors que la dose quotidienne était de 225 mg depuis 5 mois et demi, ce qui a conduit à arrêter le traitement 3 mois,

. la reprise des douleurs et de l'impotence conduit à reprendre l'Indométhacine par voie rectale, avec une tolérance très acceptable.

Poussée aiguë sur polyarthrite ancienne qui n'a été améliorée qu'avec une posologie relativement élevée ; la tolérance a été imparfaite mais le bénéfice certain de cette thérapeutique la rend finalement acceptable par la patiente.

OBSERVATION N° 10.

Monsieur C..., 71 ans.

Octobre 1963 : poussée d'arthrite de la main droite (poignet et 3 derniers doigts) ; le diagnostic est hésitant 2 mois.

Janvier 1964 : consulte à Lariboisière,* le tableau s'est alors complété d'une atteinte de l'épaule droite ; les radiographies (carpite droite), la vitesse de sédimentation (47 mm - 85 mm) inclinent au diagnostic de polyarthrite malgré une sérologie négative (Latex sur lame).

Avril 1964 : atteinte de la hanche droite ; un traitement par Betamethasone est entrepris et sera suivi épisodiquement (0, 5 à 1, 5 mg par jour) jusqu'au 1er mars 1966 : hospitalisation dans un service de contagieux pour poussée fébrile durant depuis 8 jours, avec douleurs polyarticulaires, impotence marquée des mains, épaules et chevilles. Toutes les recherches entreprises n'arrivent pas à prouver l'origine infectieuse de cette fièvre. Est alors passé en Rhumatologie.

6 mars 1966 : début du traitement. (Vitesse de sédimentation : 50 mm - 85 mm)

1 suppositoire + 2 capsules soit 150 mg par jour pendant 3 jours.

1 suppositoire + 4 capsules soit 200 mg par jour pendant 4 jours.

1 suppositoire + 6 capsules soit 250 mg par jour pendant 16 jours.

8 capsules soit 200 mg par jour pendant 29 jours.

Pendant ce traitement :

. recevait également 4 mg de Prednisolone

. la chute thermique (38°5 à 37°) s'est produite dès le 3e jour.

. les douleurs ont rétrocédé en une semaine, les signes fonctionnels disparaissent à la 3e semaine.

. les suppositoires ont été arrêté le 23e jour du fait d'une tolérance locale très moyenne et de l'amélioration.

. la vitesse de sédimentation s'est élevée et l'est restée (116 mm le 23. 3. 66, 123 mm le 6. 4. 66, 117 mm le 25. 4. 66).

. Latex et Waaler Rose restent négatifs.

---

* Centre Viggo-Petersen.

Le 30 avril 1966 : sort du service dans un état satisfaisant avec 8 capsules d'Indométhacine à poursuivre.

Est alors perdu de vue jusqu'au début d'Août 6o, date à laquelle un service parisien nous demande des renseignements sur les antécédents de ce malade.

C'est ainsi que nous apprenons :

- qu'une nouvelle poussée fébrile est en cours,

- que l'Indométhacine a du être arrêtée vers le début juin 66, remplacé alors par de la Bétaméthasone (dose ?).

Fin Août 1966 : nous apprenons le décès de ce malade dans un tableau de coma fébrile, d'hypoglycémie difficile à réduire et surtout d'hémorragie digestive terminale, sans qu'aucune étiologie précise n'ait pu être précisée (pas de vérification anatomique).

Au total : polyarthrite atypique dont une poussée fébrile a été vaincue par Indométhacine associée à une petite dose de corticoïdes.

Rechute (?) 3 mois plus tard, décès par hémorragie digestive au cours d'un coma fébrile sans étiologie précise. (Indométhacine arrêtée depuis plus de 2 mois remplacée par un corticoïde).

OBSERVATION N° 11.

Mademoiselle L..., 81 ans.

Polyarthrite rhumatoïde ancienne, dont le génie évolutif s'est exacerbé depuis 3 ans.

14 mars 1966 : début du traitement.

Est alors en poussée aiguë, souffrant surtout des deux mains et poignets qui sont extrêmement sensibles à la pression, (radiologiquement : carpite typique), mais aussi des deux épaules, du genou droit et des deux chevilles. La malade était pratiquement grabataire depuis 6 semaines.

Vitesse de sédimentation : 130 mm - 134 mm malgré 10 mg de Prednisone par jour.

. 1 suppositoire soit 100 mg par jour pendant un jour,

. 2 suppositoires soit 200 mg par jour pendant 6 jours.

. 1 suppositoire + 4 capsules soit 200 mg par jour pendant 4 jours,

. 8 capsules soit 200 mg par jour pendant 66 jours.

Une amélioration se dessine lentement et devient très appréciable au 15e jour du traitement (la malade peut à nouveau couper sa viande).

A partir du début d'Avril l'amélioration se maintiendra mais il persistera des enraidissements articulaires qui obligeront à pratiquer des intra-articulaires de corticoïdes (genou droit et épaule droite) accompagnées de rééducation.

A noter :

. que la prednisone a pu être ramenée à 5 mg par jour à partir du 10e jour de traitement,

. qu'il y a eu intolérance locale après 4 jours à 2 suppositoires par jour et que cette intolérance a conduit à abandonner cette voie d'administration au 11e jour,

. qu'une céphalée supportable est apparue au troisième jour de traitement et s'est estompée vers le quinzième jour,

. que la vitesse de sédimentation restée longtemps élevée (134 mm le 14. 3. 66, 117 mm le 29. 3. 66, 132 mm le 12. 4. 66, 102 mm le 3. 5. 66) a finalement décru partiellement (59 mm le 11. 5. 66, 68 mm le 31. 5. 66.).

Malheureusement, cette malade devait faire un accident vasculaire cérébral au mois de Juin 1966 qui lui laisse des séquelles très importantes.

Poussée aiguë d'une polyarthrite rhumatoïde ayant rendue la malade grabataire. Amélioration appréciable, reprise de l'activité, dose minimum de corticoïde associé.

POLYARTHRITES MOYENNES

OBSERVATION N° 12.

Monsieur H..., 67 ans.

Polyarthrite rhumatoïde évoluant irrégulièrement depuis 12 ans, sur laquelle de longues séries d'antimalariques associés au cours de poussées aiguës à la Phénylbutazone ont eu des succès variables.

Souffre également d'une cervicarthrose.

14 mars 1965 : début du traitement.

Se plaignait alors surtout de son genou gauche, plus discrètement des chevilles et des mains, les doigts sont très enraidis.

Vitesse de sédimentation : 31 mm.

. 1 suppositoire soit 100 mg par jour pendant 45 jours.

L'amélioration obtenue est discrète, le malade se sert mieux de ses doigts et la durée d'enraidissement matinal est abrégée. L'état du genou gauche est inchangé.

Après un mois de traitement, le malade nous condie que le bénéfice qu'il tire de l'emploi de l'Indométhacine est nettement inférieur à ce qu'il obtient d'habitude avec la Phénylbutazone.

On note une céphalée frontale matinale avec sensation de tête vide.

Devant la discrètion de l'amélioration, les signes d'intolérance et le peu de conviction du malade à poursuivre cet essai thérapeutique, on abandonne l'Indométhacine après 45 jours de traitement.

Polyarthrite rhumatoïde ancienne, traitée habituellement par antimalariques et phénylbutazone avec des résultats inconstants mais appréciables ; essai thérapeutique par Indométhacine qui est un échec.

OBSERVATION N° 13

Madame B... 62 ans.

Polyarthrite rhumatoïde découverte en Juillet 1963, traitée alors avec succès par une cure de sels d'or.

En novembre 1964 : nouvelle poussée mais intolérance aux sels d'or, mise aux antimalariques sans résultat déterminant.

3 mai 1965 : début du premier traitement.

En poussée aiguë intéressant surtout les poignets et les genoux (avec grosses déformations et gonflement).

Vitesse de sédimentation : 19 mm.

. 1 suppositoire soit 100 mg par jour pendant 5 semaines,

. 1 suppositoire soit 100 mg tous les 2 jours pendant 6 semaines,

. 1 suppositoire soit 100 mg par jour pendant 4 semaines,

. 4 capsules soit 100 mg par jour pendant 4 semaines puis arrêt.

Au cours de cette première cure, l'amélioration est apparue au 14 e jour de traitement (diminution des douleurs et du gonflement articulaire), 15 jours plus tard, la malade se considérait comme très améliorée.

Vitesse de sédimentation : 26 mm.

A la cinquième semaine de traitement, les céphalées qui existaient depuis le cinquième jour de cette cure s'accentuent et des nausées surviennent. On réduit la posologie de moitié (1 suppositoire tous les deux jours), à cette dose, les douleurs réapparaissent progressivement et contraignent à reprendre la posologie initiale, de nouveau céphalées.

En Août 1965.

Après 15 semaines de traitement, le manque de suppositoires nous conduit à prescrire des capsules. Le résultat thérapeutique se maintient (vitesse de sédimentation à 54 mm) jusqu'au 4 octobre 65, date à laquelle une grosse poussée polyarticulaire contraint à l'adjonction de Prednisone (5 mg), des oedèmes segmentaires s'installent et des gastralgies intenses nous font cesser ces thérapeutiques le 11 octobre 65 (des clichés gastriques pratiqués alors ne révèlent pas de lésion).

On se contentera dès lors de soulager un peu cette malade par intra-articulaires et antalgiques.

25 mars 1966 début d'une nouvelle cure toujours en cours actuellement.

Hospitalisée à cette date pour nouvelle poussée polyarticulaire très inflammatoire.

On ne peut soulager cette malade que par l'administration d'Indométhacine per os

. 100 mg par jour pendant 1 semaine,

. 150 mg par jour pendant 1 mois,

. 50 mg par jour toujours en cours

associé à la Prednisone (10, 7, 5 puis 2, 5 mg par jour).

L'amélioration est moyenne et cette association est bien tolérée.

Cependant la déformation des genoux est tellement invalidante qu'une synovectomie bilatérale est décidée et est en cours de réalisation en Septembre 1966.

Au total : polyarthrite rhumatoïde ayant subi une première cure de 5 mois par indométhacine, avec d'abord un succès certain mais passager ; arrêt pour intolérance.

Une seconde cure de 5 mois à l'Indométhacine, associée à de la Prednisone a semblé être le seul moyen de soulager cette malade avec une tolérance satisfaisante.

OBSERVATION N° 14.

Mademoiselle P... , 72 ans.

Polyarthrite rhumatoïde datant de 4 ans ayant débutée par les genoux puis les mains et les épaules.

Souffre également de lombalgies en rapport avec un déséquilibre statique et une ostéoporose.

Traitée antérieurement par antimalarique.

23 juin 1965 : début du traitement.

Lors d'une poussée douloureuse des deux mains, coudes et épaules.

Vitesse de sédimentation : 79 mm.

Des antécédents de gastralgies nous incitent à la prudence :

. 1 suppositoire soit 100 mg tous les deux jours pendant 3 semaines,

. 1 suppositoire soit 100 mg un jour sur deux et 2 capsules soit 50 mg les jours intermédiaires pendant une semaine,

. 1 suppositoire tous les deux jours depuis 14 mois,

Le soulagement a été immédiat et la malade se sentait particulièrement bien le lendemain de prise du suppositoire.

Les capsules n'ont pas été tolérées (brûlures gastriques insupportables). Un bref essai de mise en place d'un suppositoire quotidien (et non tous les deux jours) a provoqué des brûlures rectales, une diarrhée et des céphalées.

Enfin un arrêt d'une semaine de l'Indométhacine le 22 Septembre 65 a contraint la malade à l'utilisation d'aspirine (2 g par jour) qui n'apporta pas de soulagement et provoqua des gastralgies.

Vitesse de sédimentation : 87 mm.

Actuellement, on peut considérer que seul l'Indométhacine par voie rectale, à posologie réduite, permet une existence possible, sans signe d'intolérance notable. Des intra-articulaires de corticoïdes sont nécessaires épisodiquement.

OBSERVATION N° 15

Madame L..., 79 ans.

Polyarthrite rhumatoïde à sérologie négative, traitée depuis des années par des cures de corticoïdes discontinues.

Fin Juin 1965 : hospitalisation pour une poussée inflammatoire intéressant surtout genoux et mains (très déformées).

Vitesse de sédimentation à 92 mm, (15. 7. 65).

Etait alors à 5 mg de Prednisolone.

26 juillet 65 : début du traitement

. 1 suppositoire + 4 capsules soit 200 mg par jour pendant 7 jours,

. 8 capsules soit 200 mg par jour pendant 3 mois, arrêt 8 jours et reprise à la même dose pendant trois semaines,

. 6 capsules à partir du 17 décembre 1965, toujours en cours (depuis 9 mois).

La malade qui ne pouvait se déplacer commence à faire quelques pas avec des cannes-coudes dès le 8e jour.

Vitesse de sédimentation : 28 mm (3. 8. 65).

Les douleurs des poignets ont disparu. Les genoux s'améliorent suffisamment pour qu'elle puisse se déplacer sans cannes à partir du 24 Août (soit un mois après le début du traitement).

Vitesse de sédimentation : 7 mm, (15. 9. 65).

Un arrêt de 8 jours de l'Indométhacine en Novembre provoque une recrudescence brutale des signes de la polyarthrite, la reprise de la drogue permet un retour à l'état satisfaisant habituel.

24 Novembre 65

Vitesse de sédimentation : 19 mm.

La dose de Prednisolone (5 mg au début) a été diminuée progressivement ; ce corticoïde a été supprimé définitivement à partir du 30 septembre 65. La tolérance a été très acceptable. On a noté :

. des vertiges dans les dix premiers jours du traitement qui ont disparu ensuite,

. une diarrhée pendant 48 heures dans le courant d'Août 65.

Actuellement, Septembre 66, la "guérison" se maintient et l'activité de cette malade est tout à fait acceptable (seuls les index restent obstinément enraidis).

Au total : succès complet et durable de l'Indométhacine (état clinique, signes inflammatoires objectifs) dans une polyarthrite ancienne qui conduisait à l'impotence.

OBSERVATION N° 16.

Mademoiselle M..., 37 ans.

Polyarthrite rhumatoïde datant de l'enfance, très invalidante (hospice).

Majoration de l'impotence depuis 1957.

Toutes les articulations des membres supérieurs sont atteintes et très limitées (poignet gauche bloqué, coude gauche à qui il manque 30° d'extension, épaule gauche : abduction 45° etc...).

Aux membres inférieurs, ce qui prédomine est une coxite engainante bilatérale, empêchant tout déplacement.

Vitesse de sédimentation : 19 mm (6. 10. 65).

11 Octobre 1965 : début du traitement

. 2 suppositoires soit 200 mg par jour pendant 2 jours, arrêt 48 heures,

. 4 capsules soit 100 mg par jour pendant 5 jours,

. 6 capsules soit 150 mg par jour pendant 7 semaines, arrêt 8 jours,

. 4 capsules soit 100 mg par jour depuis le 24 décembre 65 (depuis 8 mois).

Dès le 19 octobre 65 des progrès se manifestaient (moins de raideur des épaules).

Le 28 Octobre 65 la marche, difficile d'abord, est reprise (avec cannes) et ira en s'améliorant lentement. (Vitesse de sédimentation : 10 mm le 21. 10. 65).

Actuellement : peut se déplacer de l'hospice à l'hôpital avec une canne (300 m).

Il faut signaler qu'une rééducation des épaules (avec quelques intra-articulaires) et des hanches a facilité cette reprise de l'activité. L'Indométhacine n'a pas toujours été bien supportée :

. les suppositoires ont provoqué immédiatement des signes d'irritation rectale et colique (diarrhée) qui les ont fait abandonner,

des vomissements sont survenus après 6 semaines à 150 mg d'Indométhacine en capsules.

Avec 4 capsules par jour, la tolérance est irréprochable.

Cette polyarthrite ancienne au stade de la grande invalidité résiduelle a récupéré une activité satisfaisante sous Indométhacine, accompagnée de rééducation et d'infiltrations de corticoïdes intra-articulaires peu nombreuses.

OBSERVATION N° 17.

Madame E..., 57 ans.

Polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis quatre ans, ayant débuté par les poignets et les mains puis les épaules (1962) ayant gagné les chevilles et les avant-pieds (1963) et enfin les genoux au cours d'une poussée fébrile (1964).

Traitée par Prednisone depuis 1962.

12 Novembre 1965 hospitalisée à la suite d'un choc à l'ACTH (2e injection).

Est subfébrile, souffre des deux mains et poignets, de l'épaule gauche, avec fluxion à leur niveau.

Le genou droit et les deux chevilles sont également tuméfiés et douloureux rendant la marche impossible.

Vitesse de sédimentation : 56 mm.

23 Novembre 65 : début du traitement par Indométhacine.

. 1 suppositoire + 2 capsules soit 150 mg par jour pendant 4 jours,

. 1 suppositoire + 4 capsules soit 200 mg par jour pendant 9 mois et demi.

L'ancienneté de la corticothérapie nous a incité à ne pas la supprimer, au début du traitement : 15 mg par jour, actuellement : 5 mg.

L'amélioration immédiate (lendemain du début du traitement) a surtout intéressé les membres supérieurs, seule l'épaule gauche reste limitée. (Vitesse de sédimentation : 48 mm le 1er décembre 65).

Par contre la marche reste et est encore difficile contraignant à des injections intra-articulaires des chevilles et des genoux.

L'état de la hanche droite est inquiétant et des clichés du bassin montre une coxite (décembre 65). Des contrôles pratiqués en Mars, Mai et Juin 66 montrent une destruction de la tête fémorale et du cotyle adjacent.

Fin Août 66 : état général satisfaisant. Seule la hanche fait souffrir et contraint à des intra-articulaires (vitesse de sédimentation : 32 mm). La tolérance a été bonne dans l'ensemble. Il est arrivé par deux fois que les suppositoires créent une petite irritation locale passagère qui cessait après 24 heures d'abstention thérapeutique par cette voie.

Au total : polyarthrite rhumatoïde évoluée, sous corticothérapie continuelle, améliorée par l'Indométhacine, qui a été bien toléré et a permis la réduction de la dose de corticoïde mais n'a pas entravé l'évolution d'une coxite destructive.

OBSERVATION N° 18.

Mlle L..., 33 ans.

En Avril 1959 : douleurs articulaires des deux mains et des chevilles.

En Janvier 1960 : arthrite des poignets et des doigts avec fébricule (38°), vitesse de sédimentation modérée : 34 mm.

ASLO : 25

Latex et Waaler rose limite (1/32).

Traitement par Phénylbutazone.

Juillet 1965 : revient après 5 ans d'absence, ayant subi entre temps des cures d'A. C. T. H. et de corticoïdes par voie intramusculaire.

On note alors de grosses déformations des deux mains et du coude droit, avec impotence marquée.

Vitesse de sédimentation : 17 mm.

Latex positif au 1/128.

Les radiographies montrent des signes d'arthrite des deux carpes, des métacarpo-phalangiennes et du coude droit.

Traitement par antimalariques, corticoïdes intra-musculaires et intra-articulaires.

27 Novembre 1965 : souffre vivement de ses poignets, de ses coudes droit (bloqué à 90°) et gauche, de ses deux genoux.

Traitement par Indométhacine commencé ce jour

. 1 suppositoire + 2 capsules soit 150 mg par jour pendant 7 jours,

. 1 suppositoire + 4 capsules soit 200 mg par jour pendant 45 jours,

. 4 capsules soit 100 mg par jour pendant 6 mois et demi, toujours en cours.

3 décembre 1965 : diminution des douleurs, impotence et gonflement articulaire inchangés.

10 décembre 1965 : marche mieux (genoux plus souples).

16 décembre 1965 : disparition de la tuméfaction des doigts. La poursuite de l'Indométhacine et du traitement associé antérieur (Acétate de Méthyl 6 Prednisolone en suspension) 1 intramusculaire/15 jours, Hydroxychloroquine 400 mg par jour, permet une activité professionnelle (dactylo) normale, encore qu'il soit nécessaire épisodiquement (3 injections en Mars et Avril) d'intra-articulaires au niveau des interphalangiennes proximales gauches.

La tolérance au produit est satisfaisante dans l'ensemble : on a noté une céphalée au lever au 8e jour de traitement (à partir de 200 mg par jour) qui s'est estompée en 6 jours et n'a plus reparu.

Polyarthrite rhumatoïde évoluée traitée habituellement par antimalariques et corticoïdes intra-articulaires, et qui malgré cela souffrait et s'enraidissait, l'adjonction d'Indométhacine bien toléré a permis un bien être appréciable et une activité presque normale.

OBSERVATION N° 19.

Madame J..., 69 ans.

Polyarthrite chronique ancienne datant au moins de 15 ans. A toujours refusé de se soigner auparavant.

8 Novembre 1965 : Prédominance de l'atteinte aux doigts (coup de vent à gauche), aux mains (avec blocage presque complet des mouvements de flexion - extension des deux poignets).

Genoux déformés avec flexum (15° à G - 25° à Dte).

Limitation de la mobilité des hanches notable surtout en ce qui concerne l'abduction (pratiquement nulle à gauche).

Lésions radiologiques d'arthrite des deux mains, des genoux, plus discrétement des hanches.

Vitesse de sédimentation : 50 mm - 89 mm. Latex et Waaler Rose positifs.

27 décembre 1965 : mise au traitement

. 1 suppositoire soit 100 mg par jour pendant 1 jour,

. 1 suppositoire + 2 capsules soit 150 mg par jour pendant 11 jours,

. 1 suppositoire + 4 capsules soit 200 mg par jour pendant 36 jours,

. Arrêt thérapeutique 2 jours puis

. 4 capsules soit 100 mg par jour pendant 1 mois.

A partir du 8e jour de traitement : on remarque une amélioration certaine, la marche devient plus aisée, l'enraidissement matinale des mains et des doigts s'est atténué. (Vitesse de sédimentation : 38 mm - 68 mm le 6. 12. 65). L'augmentation de la posologie au 12e jour n'accélère pas l'amélioration qui se maintient aux environs de 50 %.

L'évolution de la V. S. est favorable (20 mm - 63 mm le 11. 1. 66 - 7 mm - 17 mm le 18. 1. 66).

Entre le 30 décembre 65 et le 25 janvier 66 (date de sortie du service), on a pratiqué des infiltrations intra-articulaires des genoux (6 au total). La tolérance a été très acceptable ; ce n'est

qu'au 48e jour de traitement qu'une diarrhée est survenue (irritation rectale dans 5 jours précédents), nous faisant suspendre l'utilisation des suppositoires.

Après sa sortie, la malade ne sera revue qu'une fois en février ; l'amélioration est très moyenne mais la prise d'Indométhacine n'a peut être pas été très régulière.

Au delà du 20 février 1966, nous perdons complètement la trace de notre malade.

Au total, polyarthrite rhumatoïde ancienne, invalidante passablement améliorée par deux mois et demi de traitement, mais qui a été perdue de vue.

OBSERVATION N° 20.

Madame V..., 67 ans.

Polyarthrite rhumatoïde dont le début remonte à plus de 10 ans. (Poignets puis épaule droite puis hanches). Un traitement par corticoïdes a entraîné des troubles psychiques graves.

Mars 1965 : hospitalisation.

Souffre alors des deux mains (droite surtout), de l'épaule droite (synovite), des deux hanches (très limitées, marche avec 2 cannes).

Un bilan radiographique :

Confirme une carpite bilatérale,

Montre une destruction des deux têtes fémorales (un cliché de 1960 revélait une coxite débutante à droite, en 1957 : hanches indemnes).

Enfin vitesse de sédimentation : 37 mm - 77 mm.

Latex et Waaler Rose négatifs. Cellules de Hargraves négatives.

Un traitement par Sels d'Or est entrepris et poursuivi à domicile, (une série de 1 g, 20, puis un mois et demi plus tard 0, 95 g).

6 Décembre 65 : nouvelle hospitalisation.

Les cures de Sels d'Or ont fait disparaître les douleurs nocturnes et ont sensiblement amélioré la marche (tjrs avec deux cannes).

Un contrôle radiographique des hanches montre une aggravation de la coxite destructive bilatérale.

Vitesse de sédimentation : 20 mm - 45 mm.

6 décembre 65 : début du traitement par Indométhacine.

. 1 suppositoire soit 100 mg par jour pendant 11 jours,

. 1 suppositoire + 1 capsule soit 125 mg pendant 6 jours,

. 1 suppositoire + 2 capsules soit 150 mg depuis le 20. 12. 65, toujours en cours (8 mois et demi).

Dès le troisième jour de traitement, l'amélioration est évidente, fait quelques pas sans cannes. Au 7e jour, se trouve nettement plus alerte.

Au 15e jour : petite douleur du genou droit qui cède à l'augmentation de la dose quotidienne. (Vitesse de sédimentation : 20 mm le 20. 12. 65).

Depuis l'amélioration reste stable, le malade préfère se déplacer avec ses cannes mais vaque à ses occupations ménagères sans elles ; se plait à nous remercier du soulagement durable que nous lui avons procuré.

Au 6e jour de traitement : on a noté une céphalée avec vertiges (supportable).

Au 18e jour de traitement : diarrhée passagère.

Depuis, quelquefois mais rarement : vertiges matinaux au lever.

Au total : polyarthrite ancienne, intolérante aux corticoïdes, améliorée par deux séries de sels d'or. L'Indométhacine permet de parfaire cette amélioration et de la maintenir sans intolérance majeure.

OBSERVATION N° 21.

Monsieur D..., 68 ans.

Polyarthrite rhumatoïde a sérologie négative ayant débuté en décembre 1960 par les chevilles et s'étant généralisé progressivement. Traitée alors par cortisone avec un succès relatif, mais une très mauvaise tolérance gastrique.

30 Mars 1966 : hospitalisé lors d'une poussée aiguë généralisée (n'épargnant que les hanches) et prédominant aux doigts (incapable de s'habiller), aux poignets et au genou gauche (très gonflé).

Vitesse de sédimentation : 78 mm - 114 mm le 31 mars 66.

Radiologiquement : arthrite du carpe et des articulations proximales des 2e, 3e et 4e doigts. Pincement de la coxo-fémorale gauche.

6 avril 1966 : mise en route du traitement par Indométhacine

. 6 capsules par jour soit 100 mg pendant 10 jours,

. 3 capsules soit 75 mg par jour pendant 15 jours,

. 2 capsules soit 50 mg par jour pendant 30 jours.

Les douleurs articulaires ont légèrement rétrocédé, l'impotence fonctionnelle est restée pratiquement inchangée.

La posologie a été dégressive malgré le peu d'efficacité car dès le 3e jour de traitement des céphalées extrêmement vives s'installaient, la réduction des doses devait diminuer cette intolérance sans jamais l'annuler.

1er juin 66 : traitement interrompu.

Au total : poussée inflammatoire sur une polyarthrite vieille de 6 ans, que l'on tente d'améliorer par l'Indométhacine. Le produit ne procure qu'un soulagement minime et l'intolérance qui s'installe et résiste malgré une posologie réduite contraint à abandonner ce traitement au 55e jour.

oOo

RESULTATS

Nous avons exprimé les résultats thérapeutiques de nos observations en 4 groupes.

1 - Excellent : amélioration spectaculaire
2 - Bon : amélioration franchement intéressante
3 - Moyen : résultat notable mais d'importance modérée
4 - Nul : échec.

Un cinquième groupe est représenté par les arrêts thérapeutiques ; bien que ces résultats soient ininterprétables, nous avons noté entre parenthèses, l'effet thérapeutique de l'Indométhacine avant l'interruption du traitement.

Pour faciliter la lecture de nos résultats, nous avons schématisé l'ensemble de nos observations en tableaux dans lesquels il n'a pas été possible d'inclure tous les renseignements (en particulier cliniques et biologiques) que nous avons exposé dans le détail au cours de la description de nos cas.

Dans la colonne réservée aux formes de la prescription du produit, les capsules sont indiquées par C, les suppositoires par S.

Dans la colonne réservée aux traitements associés, I. A. correspond aux infiltrations intra-articulaires.

	n°Obs.	SEXE	AGE	SERO-LOGIE	TRAITEMENTS ANTERIEURS	DOSE INDOMETACINE	PRESENTATION	DUREE du TRAITEMENT	TRAITEMENTS ASSOCIES	INCIDENTS	RESULTATS
POLYARTHRITES DEBUTANTES	1	♂	56	+	Corticoïdes	100 mg/j 200 250 300	S + C	13 mois (en cours)	0 puis corticoïdes	0	Bon puis MOYEN
	2	♂	56	+	0	100 mg/j 150 200	S	17 jours	0	Diarrhée puis rectorragie	ARRET POUR INTOLERANCE (bon)
	3	♂	55	+	0	100 mg/j 150 200 250	S + C puis C	10 mois 1/2 (en cours)	0	0	EXCELLENT
	4	♂	53	-	0	150 mg/j 200 100	S + C puis C	6 mois	I. A. de corticoïdes. Rééducation	0	EXCELLENT
	5	♀	35	-	0	50 mg/j 75 50	C	2 mois 1/2	0	Vertiges passagers	EXCELLENT
	6	♀	49	-	0	75 mg/j 100	C	1 mois (en cours)	0	0	BON
POLYARTHRITES SEVERES	7	♂	74	+	Corticoïdes Anti-malariques	50 mg/j 100 150	C	17 jours	Corticoïdes per os	Episode fébrile	ARRET POUR INTOLERANCE (moyen)
	8	♀	52	+	Corticoïdes	150 mg/j 175 200 250	S + C	5 mois	Corticoïdes per os et en I. A.	Céphalées Gastralgies	MOYEN
	9	♀	63	+	Corticoïdes Anti-malariques	100 mg/j 150 225 100	S + C C S	6 mois et 3 sem. Arrêt puis un mois 1/2 en cours	I. A. de corticoïdes	Céphalées Nausées Gastralgies	BON
	10	♂	71	-	Corticoïdes	150 mg/j 200 250 200	S + C C	2 mois 1/2	Corticoïdes per os	Irritation rectale	BON

		♀				150 200			per os et en I. A.	rectale Céphalées	
POLYARTHRITES MOYENNES	12	♂	67	+	Anti-malariques. Phénylbutazone	100 mg/j	S	45 jours	0	Céphalées "tête vide"	NUL
	13	♀	62	+	Cure aurique Anti-malariques	100 mg/j 100 150 50	S C	5 mois (arrêt 5 m. 1/2) 5 m. 1/2 (en cours)	0 puis corticoïdes. Cordicoïdes per os.	Céphalées Nausées Gastralgies	MOYEN
	14	♀	72	+	anti-malariques	100 mg/j 50 75 100 ts les 2 j.	S + C S	15 mois (en cours)	I. A. de corticoïdes	Gastralgies Irritation rectale, Diarrhée Céphalée	BON
	15	♀	79	-	Corticoïdes	200 mg/j 150	S + C C	13 mois et demi	Corticoïdes puis 0	Vertiges Diarrhée	EXCELLENT
	16	♀	37	+	0	200 mg/j 100 150 100	S puis C	10 mois	I. A. de corticoïdes	Irritation rectale Vomissements.	BON
	17	♀	57	+	Corticoïdes	150 mg/j 200	S + C	10 mois (en cours)	Corticoïdes per os et en I. A.	Irritation rectale passagère	BON
	18	♀	33	+	Anti-malariques. Corticoïdes	150 mg/j 200 100	S + C C	9 m 1/2 (en cours)	Corticoïdes I. M. et I. A. Anti-malariques	Céphalées transitoires	MOYEN
	19	♀	73	+	0	150 mg/j 200 100	S + C C	2 m 1/2	0	Irritation rectale Diarrhée	MOYEN
	20	♀	67	-	Corticoïdes Sels d'or	100 mg/j 125 150	S + C	9 mois (en cours)	0	Céphalées Vertiges Diarrhée	BON
	21	♂	68	-	Corticoïdes	100 mg/j 75 50	C	55 jours	0	Céphalées	NUL

CONSIDERATIONS SUR LES RESULTATS

Parmi nos 21 malades, nous dénombrons 13 femmes pour 8 hommes dont les âges extrêmes sont de 33 et 81 ans.

La durée des traitements va de 17 jours à 15 mois ; la durée moyenne de traitement est de 6 mois et une semaine.

Globalement, les résultats de ces 21 cas traités par Indométhacine s'expriment ainsi :

. excellents : 4 cas

. Bons : 8 cas

. Moyens : 5 cas

. Nuls : 2 cas

. Arrêts pour intolérance : 2 cas.

En retenant comme seuls résultats favorables les excellents et les bons, on aboutit à 12 succès pour 21 malades traités.

Cette proportion de 12/21 de succès est à rapprocher de quelques résultats antérieurement publiés :

- SMYTH (52) : 60 à 70 % de succès,

- SUZMAN (54) : 15 résultats favorables sur 26,

- BOARDMAN et DUDLEY HART (7) : de 80 à 66 % de bons résultats fonctionnels, de 60 à 50 % d'amélioration objective,

- VIARA et MARRAZI (58) : 13 améliorations nettes pour 26 malades traités,

- BALLABIO et CARUSO (1) : 35 améliorations sur 40 cas dont 20 améliorations objectives,

- MIEHLKE (36) : 50 % de résultats favorables pour 48 cas,

- THOMSON (57) : 81 % de succès pour 78 malades traités,

- CATTOGIO (9) : 66 %,

- COSTE DELBARRE et Collaborateurs

dans une première expérimentation (II) : 26 succès sur 53, puis 38 sur 88 (12), enfin 44 sur 102 (13),

- RUBENS DUVAL et WILLIAUMEY (47) : 4 succès pour 9 P. C. E. traitées,

- ISEMEIN, ROUBY, JAUFFRET (29) : 4 succès sur 22 cas,

- VIGNON, BOCHU, RAMBAUD (59) : 7 bons résultats sur 10.

- De SEZE, RYCKWAERT, KAHN, SOLNICA (49) : après évaluation minutieuse des critères d'amélioration, aboutissent à 9 succès (5 excellents, 4 bons) pour 20 cas de polyarthrites rhumatoïdes traitées,

- BLOCH MICHEL : dans une publication récente (6) fait état de 12 succès dans 21 polyarthrites rhumatoïdes, de 7 succès sur 16 polyarthrites séro-négatives, soit au total 19 sur 37.

La divergence de ces résultats repose probablement sur le choix des cas traités, les critères d'améliorations et la durée du traitement ; en moyenne, l'amélioration s'observe dans 50 % des cas ; nos propres résultats sont un peu plus optimistes. L'étude détaillée de la répartition de nos succès permettra peut être d'en saisir les raisons.

Si nous analysons nos résultats en fonction de la catégorie des polyarthrites traitées, nous pouvons remarquer :

- Dans les polyarthrites débutantes : 4 succès pour 6 malades traités, nous avons trois résultats excellents, 1 qui a été qualifié de bon plutôt que d'excellent par manque de recul, 1 résultat que nous devons noter comme moyen (n° 1) faisait partie des bons avant qu'une rechute survienne 10 mois et demi après le début du traitement ; cette rechute a d'ailleurs été jugulée par forte dose d'Indométhacine (300 mg) associée à une corticothérapie. Enfin, nous avons eu un arrêt pour intolérance (rectorragie) mais l'amélioration avant cet arrêt avait été notable.

Dans les polyarthrites sévères, nous relevons 3 bons résultats pour 5 malades traités ; ces résultats sont d'autant plus appré-

ciables qu'il s'agissait de sujets en poussée aiguë mal contrôlée par les corticoïdes seuls ; la corticothérapie a pu être diminuée dans 2 cas (n° 9 et 11). Enfin dans le cas n° 10, l'Indométhacine a provoqué une chute thermique spectaculaire.

Dans nos formes moyennes de polyarthrites, nous observons 5 succès sur 10 cas traités.

Cette analyse des résultats suivant le type de nos polyarthrites, nous amène à 2 remarques :

- l'efficacité remarquable de l'Indométhacine dans nos polyarthrites débutantes (fait noté par VIGNON (59) SUZMAN (54), DAVID CHAUSSE (14),

- l'intérêt de ce produit pour juguler certaines formes sévères, en association avec les corticoïdes.

En classant nos malades suivant leur réaction sérologique (Latex et Waaler rose), on peut remarquer :

- que nous avons d'une part, 14 cas avec sérologie positive, parmi lesquels nous observons 6 succès, cette proportion de succès 6 sur 14 doit être corrigé du fait que c'est dans ce groupe à sérologie positive que nous avons eu 2 arrêts pour intolérance (n° 2 et 7),

- que parmi les 7 cas à sérologie négative, nous notons 6 succès (dont 2 excellents).

Parmi nos 21 malades, 12 ont été traités par l'Indométhacine seule, 9 ont eu une association d'Indométhacine et de Corticoïdes. Dans le premier de ces groupes, on note 8 succès sur 12 (il est vrai que dans ce groupe, se retrouvent 4 succès sur polyarthrites débutantes) ; dans le second 4 sur 9.

Parmi les 9 sujets qui ont reçu l'association Indométhacine - Corticoïdes, on note :

- un arrêt pour intolérance (n° 7),

- que dans 5 cas, les corticoïdes ont pu être diminués (n° 8, 11, 13, 17 et 1, dans ce dernier cas, les corticoïdes ont été supprimés dans une première cure puis diminués dans une seconde),

- que dans 1 cas, ils ont été supprimé (n° 15),

- enfin que dans deux cas, la dose de cortisoniques est restée inchangée (n° 10 et 18).

Ces remarques rejoignent ce qui a déjà été observé par de nombreux auteurs.

Avant de quitter les problèmes des traitements associés, il faut ouvrir une parenthèse pour ce qui concerne les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes. Dans un certain nombre de cas (8), on a pu remarquer que l'action de l'Indométhacine ne permettait pas de libérer complètement certaines articulations ; pour le confort du malade, nous avons décidé de parfaire leur amélioration par ce traitement adjuvant ; ces infiltrations ont été habituellement peu nombreuses.

L'étude de nos résultats en fonction de la posologie nous conduit à relever :

- pour des posologies inférieures ou égales à 100 mg par jour : 6 cas traités, 3 succès, 3 insuccès (2 nuls, 1 moyen),

- pour des posologies comprises entre 100 et 200 mg (inclus) : 12 cas traités, 8 succès, 2 arrêts pour intolérance.

- pour des posologies supérieures à 200 mg, 3 cas traités, 1 seul succès (n° 3).

On peut donc remarquer :

- que les 2 résultats nuls de notre série sont survenus chez des sujets traités par doses faibles (100 mg ou moins), des signes d'intolérance interdisant de dépasser ces doses,

- que le pourcentage de succès le plus intéressant est obtenu pour des doses comprises entre 100 et 200 mg, ce qui a été signalé par de nombreux auteurs,

- qu'aux doses supérieures à 200 mg, le bénéfice à attendre de la drogue est moins certain.

Nous devons signaler 4 cas de rechute immédiate survenus à la suite d'arrêts thérapeutiques accidentels, suivis d'amélioration rapide dès la reprise de l'Indométhacine (n° 1, 9, 14 et 15).

Bien que nous ayons 7 de nos malades dont la durée du traitement a été égale ou supérieure à 10 mois, nous n'avons noté qu'un seul cas d'épuisement de l'activité thérapeutique (n° 1) ; encore qu'il soit juste de noter que cette inefficacité s'est révélée tardivement (après 10 mois et demi de traitement) et que la rechute n'a pu être vaincu que par l'association corticoïdes - Indométhacine, ce dernier produit à raison de 300 mg par jour avec une tolérance parfaite.

Il nous paraît honnête de signaler que dans une de nos observations (n° 17), l'Indométhacine n'a pas modifié l'évolution d'une coxite destructive malgré une amélioration globale de ce cas de polyarthrite.

Les variations de la vitesse de sédimentation sous traitement par Indométhacine ne sont habituellement pas en rapport avec les résultats cliniques observés ; ainsi nous n'avons noté que 3 baisses franches de la vitesse de sédimentation (n° 4, 11 et 15) parmi nos 12 cas classés comme succès thérapeutiques.

oOo

CONSIDERATIONS SUR LA TOLERANCE ET LA VOIE D'ADMINISTRATION.

La tolérance clinique de l'Indométhacine n'est pas parfaite ; la plupart des auteurs ont noté l'apparition d'effets secondaires qui quelques fois, ont influencé la conduite du traitement.

. Les effets secondaires sont essentiellement de 2 ordres :

- neuro-sensoriels : céphalées surtout, mais aussi vertiges, modifications du comportement ou de la vigilance,

- digestifs : gastralgies, nausées, vomissements, anorexie. Il a été noté aussi des incidents divers : prurit, éruptions, aphtose, epistaxis etc...

. Ces signes d'intolérance sont diversement appréciés. Ainsi peut-on relever dans les publications françaises :

- COSTE, DELBARRE, NASTORG (13) ont noté des effets secondaires chez 99 des 174 malades qu'ils ont traités ; ces signes d'intolérance n'ont conduit à arrêter le traitement que dans 10 % des cas traités.

Dans une publication antérieure (12), ils avaient signalé 2 décès (1 par hémorragie due à une nécrose duodénale, 1 par oedème cérébral et médullaire) qu'il était difficile d'imputer de manière certaine à la prise d'Indométhacine.

- DE SEZE, RYCKWAERT, KAHN et SOLNICA (49), pour 75 malades traités signalent des effets secondaires dans 80 % des cas (dans 48 % avec Placébo) mais ils ne les considèrent comme notables que dans 30 % d'entre eux (pour des doses de 100 à 150 mg par jour).

Ils n'ont eu que 4 cas d'arrêt pour intolérance enfin ils signalent un ulcus gastrique apparu après plusieurs mois de traitement.

- RUBENS-DUVAL (47) insiste sur le rapport entre la fréquence des signes d'intolérance et l'importance de la dose utilisée : 27 % d'intolérances pour des posologies inférieures à 200 mg ; 72 % pour des doses égales ou supérieures à 200 mg par jour.

- BLOCH MICHEL (6) considère que l'Indométhacine est bien tolérée ; sur 80 malades traités, il n'a que 8 arrêts de traitement, encore précise-t-il que ces interruptions étaient motivées à la fois par l'inefficacité et l'intolérance à l'Indométhacine.

Dans l'ensemble, la plupart considère la tolérance biologique de l'Indométhacine comme satisfaisante.

Enfin les expérimentateurs qui ont essayé les suppositoires, (COSTE, DELBARRE, NASTORG (13) - BLOCH MICHEL (6) ont remarqué que :

- l'efficacité était comparable à celle des capsules,

- la maniabilité était moindre,

- les signes d'intolérance générale étaient comparables (BLOCH MICHEL) ou même moindre (COSTE),

- les signes d'intolérance locale pouvaient conduire à abandonner cette voie d'administration.

oooo0oooo

Nous avons noté scrupuleusement tous les incidents, si mineurs soient-ils, survenus au cours de nos traitements. C'est ce qui explique qu'on ne décrive finalement que 3 cas où aucun effet secondaire n'ait été noté.

Il est bien évident que dans 18 autres cas, les incidents sont extrêmement divers dans leur intensité allant de la céphalée mineure et passagère à la rectorragie qui a contraint à l'abandon de la thérapeutique.

Suivant leur fréquence, les effets secondaires se répartissent ainsi :

. CEPHALEES notées dans 9 cas

- persistantes : 4 cas

. 2 arrêts dûs surtout à l'inefficacité (n° 12 et 21)

. 2 cas où une diminution de la posologie les ont fait disparaître n° 13 et 14)

- passagères dans 5 cas.

. IRRITATION RECTALE

En rapport avec l'utilisation de suppositoires, observée dans 7 cas.

- Dans 5 cas : arrêt de cette voie d'administration (n° 3, 10, 11, 16 et 19).

- Dans 1 cas : réduction de la posologie (n° 14)

- Dans 1 cas : cet effet secondaire a été éphémère et les suppositoires ont été poursuivis (n° 17).

. DIARRHEE 5 cas

- Dans 1 cas : sérieuse, compliquée de rectorragie (n° 2) ayant entraîné l'arrêt de l'Indométhacine.

- Dans 1 cas, l'arrêt des suppositoires a fait cesser ce signe d'intolérance (n° 3)

- Dans trois cas : passagère (n° 15, 19 et 20), pour le cas 19 cette intolérance a cédé à une réduction de posologie (100 mg au lieu de 150).

. GASTRALGIES 4 cas

- Importantes dans 3 cas

. n° 9 sous 225 mg d'Indométhacine en capsules avec arrêt thérapeutique temporaire, pas de récidive de gastralgies sous 100 mg d'Indométhacine en suppositoire.

. n° 13 sous 100 mg associé à un corticoïde (5 mg de Prednisone). Arrêt thérapeutique 5 mois et demi. Tolérance satisfaisante au cours d'un nouveau traitement (100 puis 50 mg).

. n° 14 gastralgies qui sont survenues électivement à la prise de capsules (50 mg tous les 2 jours en alternance avec 1 suppositoire tous les 2 jours) qui disparaissent avec 1 suppositoire tous les 2 jours.

- Tolérables dans 1 cas (n° 8).

. VERTIGES

- Dans 3 cas, cet incident a été passager (n° 5, 15 et 20).

. NAUSEES

- Dans 2 cas : peu importantes (n° 9 et 13).

. Enfin nous relevons :

- 1 cas de vomissements tardifs pour une dose de 150 mg qui disparaissent avec 4 capsules (100 mg),

- 1 rectorragie (n° 2) survenue au 14e jour sous une posologie de 250 mg. Les examens complémentaires n'ont pu en déceler précisément l'origine, mais de l'avis d'un gastroentérologue, l'irritation régionale par suppositoire devait être la raison de ce saignement.

- 1 épisode fébrile dans lequel l'Indométhacine n'intervenait probablement pas (n° 7).

- 1 cas d'oedèmes, mais des corticoïdes étaient associés (n° 13).

Au total, les conséquences des signes d'intolérance générale au produit que l'on peut retenir, se résument en :

- 2 arrêts thérapeutiques pour intolérance (n° 2 pour rectorragie, n° 7 pour épisode fébrile ?).

- 2 arrêts thérapeutiques pour inefficacité (surtout) et mauvaise tolérance accessoire (n° 12 et 21 : céphalées).

- 2 suspensions de la thérapeutique pour gastralgies (n° 9 et 13)

- 2 diminutions de posologie (n° 14 : céphalées - n° 16 : vomissements).

C'est finalement dans 8 cas que les signes d'intolérance générale ont eu une incidence sur la poursuite du traitement.

En relevant les posologies pour lesquelles ces signes sont apparus, on remarque :

- dans 2 cas, des posologies supérieures à 200 mg,

- dans 6 cas, des posologies inférieures à 150 mg.

Il semble bien exister des susceptibilités individuelles au produit qui rendent imprévisible un effet secondaire indésirable même à petite dose.

Un certain nombre de nos premiers malades ont été suivis régulièrement sur le plan biologique, l'absence de modifications notables des constantes sanguines et des épreuves fonctionnelles (hépatiques ou rénales) nous a fait secondairement abandonner ces recherches systématiques.

Nous avons laissé à part le problème des irritations rectales qui correspond exclusivement à l'administration de suppositoires.

16 de nos malades ont eu des suppositoires généralement associés à des capsules, 8 seulement ont poursuivi leur traitement avec suppositoires, dont 3 avec cette présentation comme voie d'administration élective.

On a noté 7 fois des signes d'irritation rectale obligeant dans 5 cas à arrêter ce mode d'administration.

Nous devons ouvrir une parenthèse au sujet de cette voie d'introduction pour faire quelques réflexions. En effet, la présentation en suppositoires présente certains avantages mais aussi des inconvénients.

Avantages : un suppositoire fournit une dose de charge (100 mg) intéressante surtout en cas de posologie élevée. En effet chaque suppositoire utilisé évite l'absorption de 3 ou 4 capsules (on admet une perte inévitable par l'utilisation de cette forme). Un autre avantage est que la voie rectale peut être la seule praticable en cas de susceptibilité gastrique.

Inconvénients : la diffusion du produit est incertaine dans la mesure où il peut arriver que le suppositoire soit rejeté.

Autre désavantage : la dose de 100 mg (soit un suppositoire) peut être insuffisante ; tenter d'utiliser 2 suppositoires quotidiens (ou plus) expose à créer une intolérance locale d'autant que même pour un suppositoire par jour, il arrive assez fréquemment que soit observée une irritation rectale, parfois une diarrhée, exceptionnellement une rectorragie.

Dans l'état actuel des choses, bien que quelques travaux aient été publiés à ce sujet, il semble que des recherches ultérieures doivent être poursuivies pour juger plus complètement de l'intérêt de cette présentation.

oOo

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté notre expérience du traitement de 21 cas de polyarthrites rhumatoïdes par l'Indométhacine. Au terme de cette étude, nous pouvons retenir :

- que d'une part, un certain nombre de données que nous avons recueillies sont en concordance avec les constatations de la plupart des auteurs.

1 - L'Indométhacine s'est montrée efficace, dans une notable proportion de nos polyarthrites (12 cas classés comme succès sur 21).

2 - L'association de l'Indométhacine avec les corticoïdes est intéressante à deux titres :

- pour améliorer les formes sévères (3 succès sur 5)
- pour permettre de réduire la dose de corticoïdes (5 cas)

3 - L'influence de l'Indométhacine sur la vitesse de sédimentation est souvent discrète, dissociée d'avec l'amélioration clinique „ mais quelquefois ses variations sont en accord avec l'évolution des symptômes (3 cas de baisse franche parmi nos 12 bons résultats).

4 - L'Indométhacine n'a qu'un effet suspensif sur le syndrome inflammatoire de la Polyarthrite. Après l'arrêt, la polyarthrite récidive (cependant dans un de nos cas, le traitement a pu être arrêté depuis 5 mois).

5 - La posologie habituellement efficace se situe entre 100 et 200 mg/j.

6 - Les effets secondaires ont souvent été mineurs et passagers, ils sont cependant notables dans 8 cas sur 21, dans 2 cas seulement, ils ont été la seule cause de l'arrêt thérapeutique.

- d'autre part, nous pouvons retenir d'autres constatations moins couramment citées :

7 - Notre série montre une efficacité remarquable de l'Indométhacine dans les formes de polyarthrites débutantes : 4 succès francs sur 6 mais pour un cinquième cas, l'efficacité sur la douleur et l'enraidissement articulaire était bonne lorsqu'une rectorragie a obligé à interrompre le traitement ; pour un sixième cas, le résultat thérapeutique a été excellent jusqu'à une rechute qui s'est produite dix mois et demi plus tard et l'équilibre est actuellement retrouvé avec une association de corticoïdes et d'Indométhacine.

8 - Nous avons donc observé dans un cas, après une amélioration intéressante et soutenue :

- soit l'épuisement de l'efficacité de l'Indométhacine,

- soit l'impuissance secondaire de ce produit à lutter seul contre une poussée évolutive sévère.

9 - Dans une de nos observations, l'Indométhacine n'a pas influencé l'évolution d'une coxite rapidement destructive et subluxante tandis que les autres articulations étaient nettement améliorées.

10 - Malgré une tolérance locale moyenne, l'administration de l'Indométhacine en suppositoires reste intéressante et est qualquefois la seule supportée chez certains de nos malades.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Pr S. de SEZE.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr G. BROUET.

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

1 - BALLABIO C. B. , CARUSO L.

Le traitement de l'arthrite rhumatoïde par l'Indométhacine
Rhumatologie, 1964, 16, 431-436

2 - BALLABIO C. B. , CIRLA E. , GIRANDI G. , CARUSO I. , COLOMBO B.

Effeti clinici e metabolici dell'Indomethacin nelle malattie reumatiche.
Reumatismo, 1963, 15, 487-499
Revue. Rhum. , 1964, 31, 775

3 - BAUMGARTNER Ph.

Rhumatologie
Gaz. Med. , 1964, 71, 4243-4254

4 - BENICHOU Ch.

Indomethacine : un nouvel anti-inflammatoire
Nouv. Ther. , 1965, 16, 17-18

5 - BERMAN M. B.

Current trends in therapy of rheumatoïd conditions
S. A. Med. Journal. Oct. , 1965, 39, 979-983

6 - BLOCH MICHEL H.

Etude clinique de l'Indométhacine
Information thérapeutique, 1966, 4, 19-27

7 - BOARDMAN P. L. , DUDLEY HART F.

L'utilisation de l'Indométhacine dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde
Rhumatologie, 1964, 16, 425-428

8 - BODE J. J.

Clinical trial with Indomethacin in Rheumatoïd arthritis
Congrès Lausanne 1964

9 - CATOGGIO P. M.

L'Indométhacine dans la P. C. R. - Propriétés, effets collatéraux.
Rhumatologie, 1964, 16, 441-442

10 - COMMANDRE F., REVELLI G., et COLL

Un nouvel anti-inflammatoire : l'Indomethacine : son action dans les affections rhumatismales.
Inf. Ther. 1965, 3, 25-26

11 - COSTE F., DELBARRE F., BRAUN S., NASTORG C.

Effets de l'Indométhacine dans 96 cas de maladies rhumatismales.
Rhumatologie, 1964, 16, 415-422

12 - COSTE F., DELBARRE F., CAYLA J., BRAUN S., NASTORG G.

L'Indométhacine en Rhumatologie
Presse Med. 1965, 73, 1673-1678

13 - COSTE F., DELBARRE F., NASTORG G.,

Indications, modes d'administration et effets thérapeutiques de l'Indomethacine en Rhumatologie.
Sem. Ther., 1966, 42, 213-217

14 - DAVID-CHAUSSE J. et F., LAGOARDE J., PICOT C.

L'emploi de l'Indométhacine en Rhumatologie
J. de Med. de Bordeaux, 1966, 8, 1164-1173

15 - DELBARRE F.,

Rhumatologie
Sem. Hôp. de Paris, 1964, (suppl. n° 37), 40, 27

16 - DELBARRE F., et COLL

Un nouvel anti-inflammatoire : l'Indométhacine
Sem. Hôp. Paris (sem. Ther.), 1965, 41, 429-432

17 - DELBARRE F., KAHAN A: BROUILHET H., de GUERY A. MARTY M.

Nouvelles perspectives dans le traitement des rhumatismes Inflammatoires. Europa Med., 1964, 3, 88-103

18 - DESPROGES-COTTERON

L'Indométhacine : nouvel agent anti-rhumatismal
Les nouvelles Ther. , 1966, 17, 7-12

19 - DILSEN N. , DILSEN G.

L'Indométhacine dans les affections rhumatismales
Rhumatologie, 1964, 16, 443-445

20 - FRANCON F.

Quelques données pratiques sur l'Indométhacine
Concours med. , 1965, 87, 1994-1998

21 - FRANCON F.

Contribution à l'emploi de l'Indométhacine en Rhumatologie
Rev. Prat. , 1965, 3991-3997, 15

22 - FRANCON F.

Notre expérimentation clinique avec l'Indométhacine
Progr. Med. , 1965, 93, 779-781

23 - FRANCON J.

Un nouvel anti-inflammatoire : l'Indométhacine
L'Hôpital, 1966, 54, 105-107

24 - FRANCON J.

Expérimentation clinique de l'Indométhacine dans le traitement de la coxarthrose et d'autres affections rhumatismales.
Rhumatologie, 1966, 18, 73-76

25 - FRANKH R. , MULLER G.

Behandlung chronischer polyarthritis formen mit Indomethacin
Munch. Med. Weschr. , 1965, 107, 442-444

26 - GAUFROY B.

L'Indométhacine : nouvelle médication anti-inflammatoire.
Une expérience en rhumatologie - (60 cas) -
Journal Médical de l'Orléanais n° 37, p. 5-22.

27 - HAWTHOPN E.

L'Indométhacine en Rhumatologie
Sud. Med. Chir. , 1965, 100, 12570-12573

28 - HOLT L. P. J. , HAWKINS C. F.

Indométhacin : Studies of absorption and of the use of Indomethacin suppositories
Brit. Med. , J. , 1965, I, 1354-1356

29 - ISEMEIN L. , ROUBY M. , JAUFFRET

Contribution à l'étude de l'Indométhacine en Rhumatologie
Marseille Med. , 1965, 102, 1-6

30 - JUNET R.

Rhumatologie : un nouvel analgésique anti-rhumatismal
Med. et Hyg. , 1964, 22, 12-14

31 - KAHN M. F.

Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde (P. C. E.)
Progrès Med. 1965, 93, 431-440

32 - LENOIR P. ,

Actualités 1963, en thérapeutique rhumatologique
Fiches Med. , 1963, 30, 8

33 - LEVERNIEUX J. , DURIEU J.

L'Indométhacine en Rhumatologie
Actualité rhumatologique de S. de SEZE 1964-1965, p. 249-254

34 - LIEVRE J. A.

Nouveautés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde
Sem. Therap. , 1966, 42

35 - MICHOTTE L. J. , WANTERS M.

Essai clinique de l'Indométhacine
Rhumatologie, 1964, 16, 447-451

36 - MIEHLKE K.

Expérience clinique de l'Indométhacine
Rhumatologie, 1964, 16, 437-438

37 - NORCROSS B. N.

Treatment of connective tissue diseases with a new non-stéroïdal compound (Indomethacin)
Arthr. et Rheum. , 1963, 6, 290

38 - PAOLAGGI J. B.

Effets cliniques et métaboliques de l'Indométhacine dans les maladies rhumatismales.
Rev. Rhum. , 1964, 31, 775

39 - PAUL W. B. , STROTTMAN M. P. , ROUTH J. I. , MERGNER W.

Etudes sur l'Indométhacine : un nouveau traitement anti-rhumatismal :
1 - Rapports du dosage et des formes de dosage avec les taux plasmatiques
2 - Evaluation clinique dans la polyarthrite rhumatismale
Rhumatologie, 1964, 16, 411-414.

40 - PERCY J. S. , STEPHENSON P. , THOMPSON M.

Indométhacin in the treatment of rheumatic diseases
Ann. Rheum. Dis. , 1964, 23; 226-231

41 - PERCY J. S. , STEPHENSON P. , THOMPSON M.

Indométhacin in the treatment of rheumatic diseases
J. A. M. A. 1964, 189, 161

42 - RENIER J. C.

Etude clinique de l'Indométhacine
Arch. Med. Angers, 1965, 2, 51

43 - ROBECCHI A.

Indications, modalités, résultats des traitements associés des rhumatismes inflammatoires (limités aux thérapeutiques médicamenteuses).
Rhumatologie, 1964, 16, 299-301

44 - ROBINSON R. C.

Indométhacin in Rheumatic Disease
Aust. Med. J. , 1965, I ,266-269

45 - ROTHERMICH N. O.

Indométhacin : a new pharmacologic approach to the menage-ment of rheumatoïd disease
Arthr. et Rheum. , 1963, 6, 295

46 - ROTHERMICH N. O.

Clinical experiences with indométhacin in rheumatic diseases
Arthr. et Rheum. , 1964, 7, 340

47 - RUBENS-DUVAL A., VILLIAUMEY J.

Premiers résultats de l'emploi de l'Indométhacine en rhumatologie.
Rev. Rhum., 1964, 31, 204-209

48 - RUBENS-DUVAL A.

Traitement de la polyarthrite chronique évolutive
Rev. de Med., 1966, 4, 177-185

49 - DE SEZE S., RYCKEWAERT A., KAHN M. F., SOLNICA J.

Résultats d'un essai contrôlé de l'Indométhacine en Rhumatologie
Rev. Rhum., 1965, 32, 769-780

50 - SMYTH C. J.

Clinical investigations of Indomethacin in rheumatoïd diseases.
Abstracts of communications. Fifth European Congress of Rheumatic Diseases.
Stockholm, aug. 1963, p. 175

51 - SMYTH C. J.

Indomethacin in rheumatoïd arthritis. A comparative objective evaluation with adrenocorticosteroïds.
Arthr. et Rheum., 1965, 8, 921-942

52 - SMYTH C. J.

L'Indométhacine dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive (P. C. E.)
Presse Med., 1965, 73

53 - SOLNICA J.

L'Indométhacine
Vie Médicale, 1966, 47, 427-431

54 - SUZMAN M. M.

Rapport préliminaire sur l'action de l'Indométhacine dans les maladies du tissu conjonctif.
Rhumatologie, 1964, 16, 423-424

55 - THOMPSON M., PERCY J. S.

Further experience with Indomethacin in the treatment of rhumatic disorders.
B. M. J. Janv., 1966, I, 80-83

56 - THOMPSON H. E. , ROWE H. J.

Evaluation of Indomethacin a non steroïd agent in rheumatic diseases.
Ariz. Med. 1965, 22, 289-290

57 - THOMPSON M. M.

Le mode d'emploi de l'Indomethacine dans le traitement des maladies rhumatismales
Rhumatologie, 1964, 16, 439-440

58 - VIARA M. , MARAZZI G.

Notre expérience sur le traitement de l'arthrite rhumatoïde par l'Indométhacine
Rhumatologie, 1964, 16, 429-430

59 - VIGNON G. , BOCHU M. , RAMBAUD G.

L'Indométhacine en Rhumatologie
Rev. Lyon. Med. , 1965, 14, 827-834

60 - WEISSENBACH R.

L'Indométhacine en Rhumatologie
Vie Med. 1964, 45, 89-90

61 - WHITEHOUSE G. H. , HART F. D.

Indométhacin Suppositories for Arthritis
Brit. Med. J. 1965, 2, 421

62 - WINTER C. A. , MEZEY K. C.

L'Indométhacine : un agent anti-inflammatoire et antipyrétique
Rhumatologie, nov. , 1964, 16, 405-410

63 - WINTER C. A. , RISLEY E. A. , NUSS G. W.

Anti-inflammatory and antipyretic of Indomethacin
J. Pharmacol. Exp. Ther. , 1963, 141, 369-376

64 - WOOLF D. L.

Indométhacin suppositoires
British Médical Journal, 1965, I, 1497

65 - Journées Franco-Italo-Suisse de Rhumatologie, Lausanne 1er - 3 oct. 64.
Communications diverses : Indométhacine
C. R. in Med. et Hyg. Avr. 1966, 23, 430

AGEMP